

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-116594

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和62年(1987)5月28日

C 07 K 7/06

A 61 K 37/24

C 07 K 7/26

A E E

Z-8318-4H

7138-4C

8318-4H※審査請求 未請求 発明の数 3 (全6頁)

⑮ 発明の名称 治療用ソマトスタチン同族体

⑯ 特 願 昭61-215581

⑰ 出 願 昭61(1986)9月12日

優先権主張 ⑱ 1985年9月12日 ⑲ 米国(U S) ⑳ 775488

⑳ 発 明 者 デービッド・エッチ・ アメリカ合衆国ルイジアナ州70115, ニュー・オーリンズ, ベリエ・ストリート 4319

㉑ 発 明 者 ウィリアム・エイ・マ アメリカ合衆国ルイジアナ州70433, コヴァイントン, ルート 8, ボックス 979

㉒ 出 願 人 ジ・アドミニストレー アメリカ合衆国ルイジアナ州ニュー・オーリンズ, ツーレーン・オブ・ザ・ツレーン・エデュケイショナル・フアンド

㉓ 代 理 人 弁理士 湯浅 恭三 外5名  
最終頁に続く

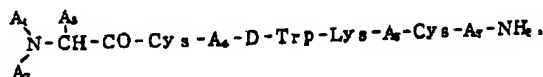
## 明 細 書

## 1. [ 発明の名称 ]

治療用ソマトスタチン同族体

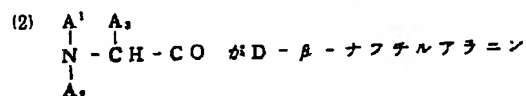
## 2. [ 特許請求の範囲 ]

## (1) 式:



[ 式中、 $A_1$ および $A_2$ の各々は、別個にH、 $C_{1-12}$ アルキル基、 $C_{7-10}$ フェニルアルキル基、 $R_1CO$ (ここで $R_1$ は $C_{1-20}$ アルキル基、 $C_{3-10}$ アルケニル基、 $C_{3-20}$ アルキニル基、フェニル基、ナフテル基、または $C_{7-10}$ フェニルアルキル基である)、または $R_2OCO$ (ここで $R_2$ は $C_{1-10}$ アルキル基または $C_{7-10}$ フェニルアルキル基である)であるが、但し $A_1$ または $A_2$ の一方が $R_1CO$ または $R_2OCO$ であるとき他方はHでなくてはならず; $A_3$ は $CH_2-A_6$ ( $A_6$ はペンタフルルフエニル基、ナフテル基、ピリジル基、またはフェニル基である)であり; $A_4$ はo-m-またはp-置換

X-Pho(ここでXはハロゲン、H、 $NO_2$ 、OH、 $NH_2$ 、または $C_{1-12}$ アルキル基である)、ペンタフルオル-Pho、または $\beta$ -Nalであり; $A_5$ はThr, Ser, Phe, Val,  $\alpha$ -アミノ-イソ酪酸、またはIleであるが、但し $A_5$ がフェニル基であり $A_1$ がHであって $A_2$ がHであるとき $A_5$ はValであることはできず;そして $A_7$ はThr, Trp、または $\beta$ -Nalである]のオクタペプチドまたはその薬学的に受容できる塩。



である。特許請求の範囲第1項に記載のオクタペプチド。



ミノイソ酪酸である。特許請求の範囲第1項に記載のオクタペプチド。

(4)  $A_6$ がナフテル基である。特許請求の範囲第

1項に記載のオクタペプチド。

(5)  $R_1$  が  $CH_3$  または  $C_2H_5$  である。特許請求の範囲第1項に記載のオクタペプチド。

(6)  $A_2$  がペンタフルオルフェニル基である。特許請求の範囲第1項に記載のオクタペプチド。

(7) 式： $D-\beta-N\alpha 1-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH_2$  の特許請求の範囲第1項に記載のオクタペプチド。またはその薬学的に受容できる塩。

(8) 式： $D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH_2$  の特許請求の範囲第1項に記載のオクタペプチド。またはその薬学的に受容できる塩。

(9) 式： $D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-\alpha$ -アミノイソ酪酸-Cys-Thr-NH<sub>2</sub> の特許請求の範囲第1項に記載のオクタペプチド。またはその薬学的に受容できる塩。

(10) 式： $N-Ac-D-\beta-N\alpha 1-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH_2$  の特許請求の範囲第1項に記載のオクタペプチド。またはその薬学的

に受容できる塩。

(11) 式： $D-\beta-N\alpha 1-Cys$ -ペンタフルオル-Phe-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub> の特許請求の範囲第1項に記載のオクタペプチド。またはその薬学的に受容できる塩。

(12) 式： $D-\beta-N\alpha 1-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-\beta-N\alpha 1-Thr-NH_2$  の特許請求の範囲第1項に記載のオクタペプチド。またはその薬学的に受容できる塩。

(13) 式： $D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-\beta-N\alpha 1-Thr-NH_2$  の特許請求の範囲第1項に記載のオクタペプチド。またはその薬学的に受容できる塩。

(14) 式： $D-\beta-N\alpha 1-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-\alpha$ -アミノイソ酪酸-Cys-Thr-NH<sub>2</sub> の特許請求の範囲第1項に記載のオクタペプチド。

(15) 治療上有効な量の特許請求の範囲第1項に記載の化合物ならびに薬学的に受容できるキャリアー物質より成る。生長ホルモン、インシュリン、グルカゴン、または膵臓外分泌物の放出を阻害す

ることのできる治療用組成物。

(16) 治療上有効な量の特許請求の範囲第1項に記載の化合物を、生長ホルモン、インシュリン、グルカゴン、または膵臓外分泌物の低下を必要とする哺乳動物に投与することより成る。上記哺乳動物の治療法。

(17) 組成物が、上記化合物を必要とする人間の患者に経口投与するための丸剤、錠剤、またはカプセル剤の形をしている。特許請求の範囲第15項に記載の治療用組成物。

(18) 組成物が上記化合物を必要とする人間の患者に経口投与するための液体の形をしている特許請求の範囲第15項に記載の治療用組成物。

(19) 人間の患者の胃の中で、下記組成物をその人間の患者の小腸内まで未崩解で通過させるのに十分な時間、胃酸からこの組成物を保護することのできる物質で被覆されている。特許請求の範囲第17項に記載の治療用組成物。

(20) 上記化合物の必要な人間の患者の皮膚に使用するためのクリーム、ゲル、スプレー、または軟

膏の形の。特許請求の範囲第15項に記載の治療用組成物。

(21) 上記化合物の必要な人間の患者に、滴剤またはスプレーとして鼻から投与することのできる液体の形の。特許請求の範囲第15項に記載の治療用組成物。

(22) 上記化合物の必要な人間の患者に、静脈内、皮下、非経口的、または腹腔内、に投与するための液体の形の。特許請求の範囲第15項に記載の治療用組成物。

(23) 上記化合物の必要な人間の患者に筋肉内投与するための生体内分解性の持続性組成物の形である。特許請求の範囲第15項に記載の治療用組成物。

### 3. (発明の詳細な説明)

#### 産業上の利用分野

本発明は、治療用ペプチドに関する。

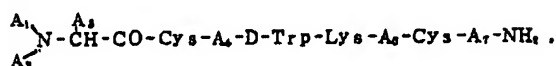
#### 従来の技術

GH-放出阻害活性を示す多くのソマトスタチン(somatostatin)同族体が文献に記載されているが、これは天然に生ずる14のアミノ酸より

も数少ないアミノ酸を含有する同族体を含んでいる。例えば、これにより参照されているコイ(Coy)外の米国特許第4,485,101号には、N-末端アセチル基、C-末端NH<sub>2</sub>、6位のD-Trp、および4位p-Cl-Phoを有するドデカペプチドが記載されている。(ここでは、配置の指定がされていない時はL-異性体が意図されている。)

#### 発明の構成

一般に、本発明は、式：



[式中、A<sub>1</sub>およびA<sub>2</sub>は各々別個にH、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>7-10</sub>フェニルアルキル基、R<sub>1</sub>CO (R<sub>1</sub>はC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>3-10</sub>アルケニル基、C<sub>5-10</sub>アルキニル基、フェニル基、ナフチル基、またはC<sub>7-10</sub>フェニルアルキル基である)、またはR<sub>2</sub>OCO (R<sub>2</sub>はC<sub>1-10</sub>アルキル基またはC<sub>3-10</sub>フェニルアルキル基である)であるが、但しA<sub>1</sub>またはA<sub>2</sub>の一方がR<sub>1</sub>COまたはR<sub>2</sub>OCOであるとき他方はHでなくてはならず、A<sub>3</sub>はCH<sub>2</sub>-A<sub>4</sub>、

ル-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>; N-Ac-D-β-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>; D-β-Nal-Cys-ペンタフルオル-Phe-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>; D-β-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-Thr-NH<sub>2</sub>; D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-Thr-NH<sub>2</sub>; およびD-β-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-α-アミノイソ酪酸-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>がある。

その他の好ましい具体化では、治療上有効な量の本治療用化合物および薬学的に受容できるキャリアー物質、例えば炭酸マグネシウム、乳糖、または、それとともに本治療用化合物がミセルを形成することのできるリン脂質、は一併に治療用組成物、例えば、人間の患者に経口投与するための丸剤、錠剤、カプセル剤、または液体、本化合物を必要とする人間の患者の皮膚に使用するための塗布用クリーム、ゲル、ローション、または軟膏、滴剤またはスプレーとして鼻に投与することがで

(A<sub>0</sub>はペンタフルオルフェニル基、ナフチル基、ビリジル基、またはフェニル基である)であり；A<sub>2</sub>はo-m-またはより好ましくはp-置換X-Pho (Xはハロゲン、H、NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、OH、またはC<sub>1-10</sub>アルキル基である)、ペンタフルオル-Phe、またはβ-Nalであり；A<sub>3</sub>はThr、Ser、Phe、Val、α-アミノイソ酪酸、またはIleであるが、但しA<sub>3</sub>がフェニル基でありA<sub>1</sub>がHであってA<sub>2</sub>がHであるときA<sub>3</sub>はValではあり得ず；そしてA<sub>4</sub>はThr、Trp、またはβ-Nalである)のオクタペプチドまたはその薬学的に受容できる塩に調する。

上に示した式では、置換基A<sub>2</sub>を有するアミノ酸残基がD-またはL-配置をとることができることを示すために、A<sub>2</sub>が結合している炭素原子でのこの分子の配置は与えられていない。

本発明の好ましい化合物には、

D-β-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>; D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-α-アミノイソ酪酸-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>; ペンタフルオ

ル-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>; N-Ac-D-β-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>; D-β-Nal-Cys-ペンタフルオル-Phe-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>; D-β-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-Thr-NH<sub>2</sub>; D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-Thr-NH<sub>2</sub>; およびD-β-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-α-アミノイソ酪酸-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>がある。

きる液体、あるいは、静脈内、非経口的、皮下、または腹腔内投与の可能な液体、を形成する。この丸剤、錠剤またはカプセル剤は、この組成物を未崩解のまま患者の小腸まで通過させるのに十分な時間、この組成物を患者の胃の中で胃酸から保護することができる物質で被覆することができる。本治療用組成物はまた筋肉内投与用の生体内分解性の持続性処方物の形であってもよい。最大の効力のためには、ゼロ置(zero order)の放出が望ましい。ゼロ置の放出は、本治療用組成物を投与するのに、皮下挿入し得るポンプまたは外ポンプ、例えばインフューズイド(Infusoid)<sup>TM</sup>ポンプ、を用いて得ることができる。

#### 作 用

本発明の化合物は、GH、インシュリン、およびグルカゴンの分泌を阻害するのに活性である。さらに、芳香族親油性N-末端は、長期間の生体内活性を与えることができる。

本発明のその他の特徴および利点は、下記のその好ましい具体化の説明、および特許請求の範囲

から明らかであろう。

#### 構 造

本発明の化合物は、上に挙げた一般式を有している。これらはすべて、4位にD-Trpを有し；3(A<sub>4</sub>)6(A<sub>5</sub>)および8(A<sub>7</sub>)位に任意の変形を有するソマトスタチンのオクタペプチド同族体である。1位のD-β-ナフテルアラニン；3位のTyr；および6位のValが、特に活性を強化する変形であることがわかった。

本化合物は、薬学的に受容できる塩の形で得ることができる。好ましい塩の例は、タンニン酸またはカルボキシメチルセルロースのような重合酸と同様に治療上受容できる有機酸、例えば酢酸、乳酸、マレイン酸、クエン酸、りんご酸、アスコルビン酸、こはく酸、安息香酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、またはパモイン酸、との塩、および、ハロゲン酸（例えば塩酸）、硫酸、またはリン酸のような無機酸との塩である。

の2回)；(c)塩化メチレン；(d)エタノール；(e)塩化メチレン；(f)クロロホルム中の10%トリエチルアミン；を実施するようにプログラムしたベクタマン(Beckman)990Bペプチド合成器の反応容器に入れた。

中和した樹脂を、塩化メチレン中のBoc-O-ベンジル-L-スレオニンおよびジイソプロピルカルボジイミド(各々1.5ミリモル)とともに1時間かくはんし、この結果生ずるアミノ酸樹脂を、次に、上記の洗浄プログラムの段階(a)から(f)を通して循環させた。次に、以下のアミノ酸(1.5ミリモル)を同じ方法によってひきつづき結合させた：Boc-S-メチルベンジル-L-Cys, Boc-Val, Boc-N<sup>ε</sup>-ベンジルオキシカルボニル-L-リジン, Boc-D-Trp, Boc-Tyr, Boc-S-メチルベンジル-L-Cys, Boc-D-β-ナフテルアラニン。

この樹脂を洗浄し、乾燥させてから、0℃でアニソール(4ml)および無水弗化水素(3.6ml)と混合し、45分間かくはんした。過剰な弗化水素を乾燥窒素流下で迅速に蒸発させ、遊離のペ

#### 実 施 例

##### 合 成

一つのオクタペプチドの合成は次の通りである。本発明のその他のオクタペプチド類は、下記の合成法の、この分野で通常の技術を有する人の能力内での適当な変形を行なうことにより製造することができる。

D-β-ナフテルアラニン-L-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-L-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>の製造における第一段階は、次のような中間体tert-ブチルオキシカルボニル-D-β-ナフテルアラニン-S-メチルベンジル-L-Cys-Tyr-D-Trp-N<sup>E</sup>-ベンジルオキシカルボニル-Lys-Val-S-メチルベンジル-L-Cys-O-ベンジル-L-Thr-ベンズヒドリルアミン樹脂の製造であった。

塩化物イオンの形のベンズヒドリルアミン-ポリスチレン樹脂[ベガ・バイオケミカルズ社(Vega Biochemicals, Inc.)]を、次の反応サイクル；(a)塩化メチレン；(b)塩化メチレン中の33%トリフルオル酢酸(各々1および25分間

チドを沈澱させ、エーテルで洗浄した。次にこの粗製ペプチドを90%酢酸800mlに溶解させ、これに不変の褐色が存在するようになるまでメタノール中のI<sub>2</sub>を添加した。次にこの溶液を1時間かくはんしてから溶液を真空除去した。こうして得られる油を最小量の50%酢酸に溶解させ、セファデクスG-25のカラム(2.5×100cm)上で分離した。次に、uv吸収および薄層クロマトグラフィーにより主成分を含有する分画をプールし、蒸発させて小容量とし、ワットマン(Whatman)LRP-1オクタデシルシラン(15-20μM)のカラム(2.5×50cm)にかけた。

このカラムを、0.1%トリフルオル酢酸水溶液中の10-50%の直線勾配のアセトニトリルで溶離した。分画を薄層クロマトグラフィーおよび分析用高性能液体クロマトグラフィーにより検査して、最大純度を与えるようにプールし、必要があれば、異なる塩、例えば酢酸塩またはリン酸塩を製造した。この溶液を水からくり返し凍結乾燥

させて、本生成物170mgを白色の綿毛状粉末として得た。

この生成物は、HPLCおよびTLCによって均質であることがわかった。酸水解物のアミノ酸分析により、このオクタペプチドの組成が証明された。

式：ペンタフルオール-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>, D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys- $\alpha$ -アミノイソ酪酸-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>, N-Ac-D- $\beta$ -Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>, D- $\beta$ -Nal-Cys-ペンタフルオール-Phe-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>, D- $\beta$ -Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys- $\beta$ -Nal-Thr-NH<sub>2</sub>, D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys- $\beta$ -Nal-Thr-NH<sub>2</sub>; および D- $\beta$ -Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys- $\alpha$ -アミノイソ酪酸-Cys-Thr-NH<sub>2</sub> を有する本発明のオクタペプチドが; 上述したものと類似の方法に従って製造された。

#### 用 途

- 病を治療するために、一定の阿片剤受容体に特異的に作用することにより痛みを治療するための鎮痛剤として、そして、潰瘍治療のための胃細胞保護化合物として、使用されることもできる。本化合物はまた、特定の型のきの中毒を治療するためにも使用されることができる。

本化合物はまた糖尿病関連の網膜症を治療するために使用されることもできる。本化合物の抗癌活性は、それらの、表皮生長因子のような癌関連生長因子に拮抗する能力に関連づけられるかもしれない。

本化合物は、哺乳動物、例えばヒトに、用量、0.01ないし1000 $\mu$ g/Kg/日、好ましくは0.1ないし100 $\mu$ g/Kg/日 で投与することができる。

その他の具体化は前記の特許請求の範囲内にある。

代理人 弁理士 湯 浅 恭



(外5名)

哺乳動物、特にヒト、に投与されたとき(例えば経口的、局所的、静脈内、持続性の生分解される形で非経口的に、経鼻的に、または坐薬により)、本化合物は、インシュリン、グルカゴン、および膵臓外分泌物を阻害するのに有効であると同様にGH放出を阻害するのに有効であり、中枢神経系に治療的に作用するのに有効であり得る。

本化合物は、ソマトスタチンに対して使用される用量で、あるいはそのより強い効力のためこれより少ない用量で、哺乳動物、例えばヒト、に投与されることができる。本発明の化合物はガン、特に生長ホルモン-依存ガン(例えば骨、軟骨、膵臓(内分泌および外分泌)、前立腺または乳房)、先端巨大症および関連分泌過多内分泌状態、の治療、または救急患者および肺炎または下痢にかかっている患者における出血性疾患の治療、のために使用されることができる。本化合物はまた、糖尿病の処理に、および肝硬変または肝炎にかかっている患者の肝臓を保護するために、も使用されることができる。本化合物はまた、アルツハイマ

第1頁の続き

⑩Int.Cl.

識別記号

庁内整理番号

// C 07 K 99:00  
99:58

8318-4H  
8318-4H

優先権主張 ⑫1986年6月17日⑬米国(US)⑭875266

⑯発明者 マーク・エル・ヘイマ アメリカ合衆国ルイジアナ州70122, ニュー・オーリンズ,  
ジャズミン・ストリート 2513